



FAMILYVASC

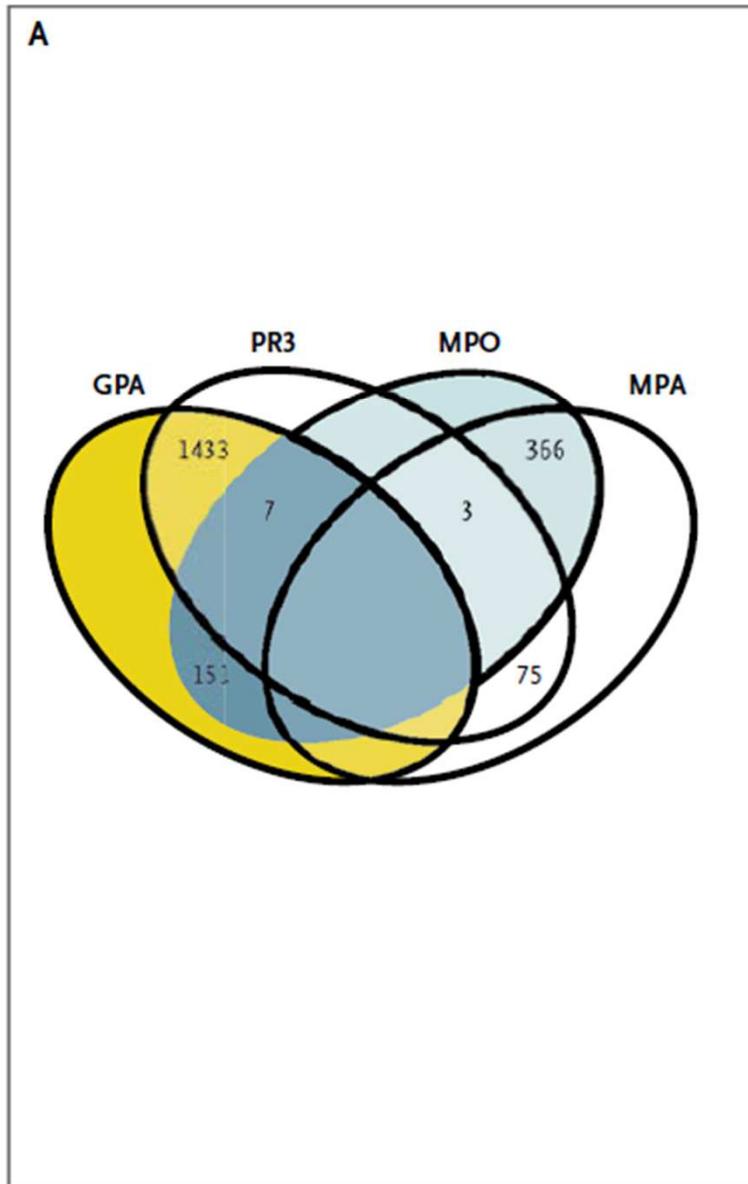
**Identification de gènes de susceptibilité par
une analyse génétique de l'exome au cours
de formes familiales de vascularites
systémiques**

Stagiaire ARC : Alexandre Moores

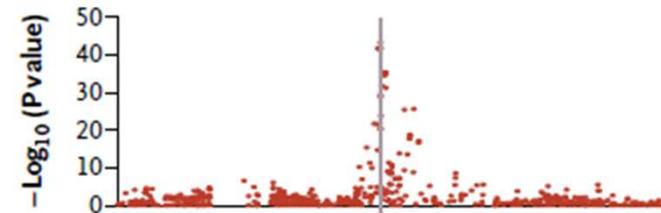
GENETIQUE DES VASCULARITES

- **Importance des facteurs de prédisposition génétique dans la survenue des vascularites systémiques**
- **Difficultés et limites des études du génome entier (GWAS)**
- **Intérêt de la technologie de séquençage haut-débit du génome par l'exome ou « whole-exome sequencing »**

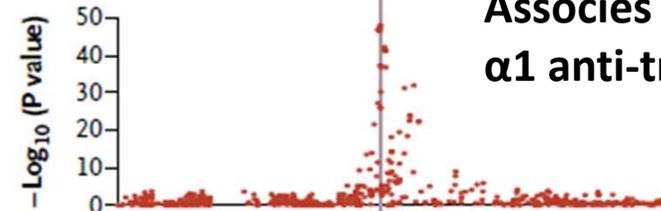
GENETIQUE DES VASCULARITES



B AAV

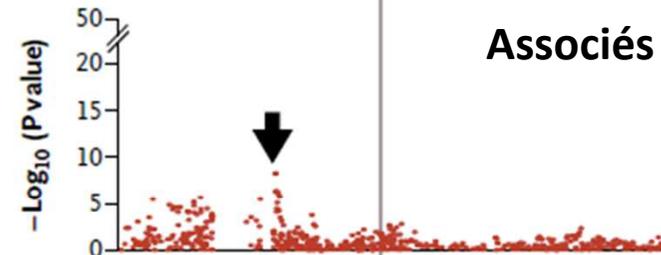


C PR3 ANCA



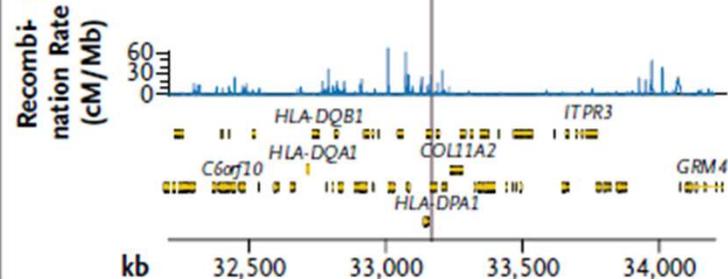
Associés à gènes HLA-DP,
α1 anti-trypsine, protéinase 3

D MPO ANCA



Associés à gènes HLA-DQ

E



SEQUENCAGE DE L'EXOME

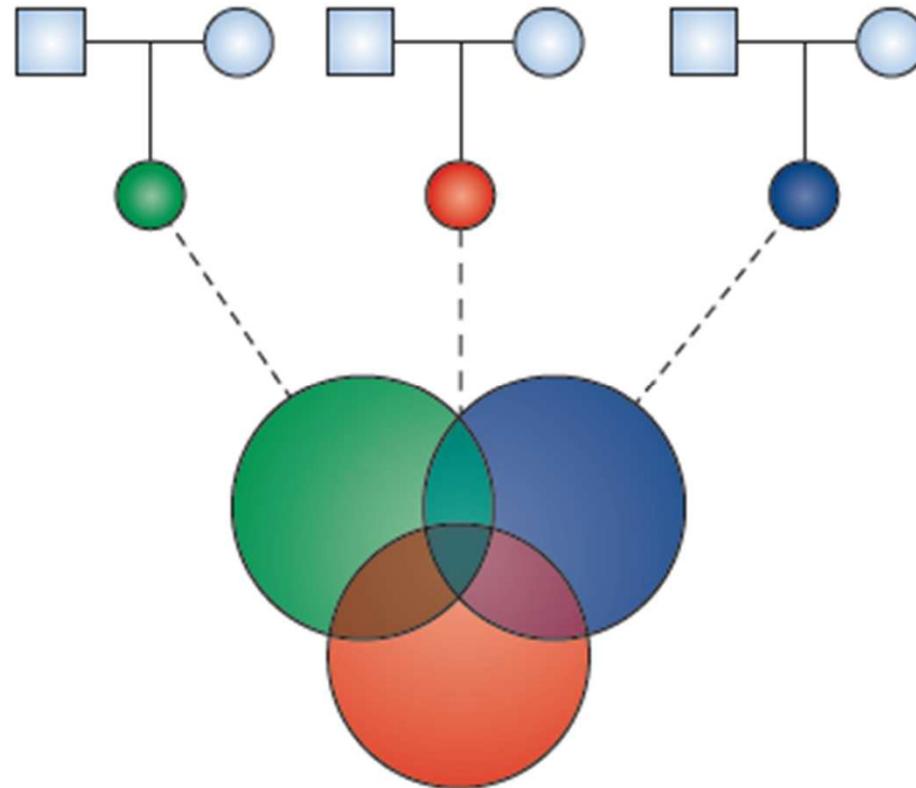
- **Création en 2009 du Consortium américain *Exome Project* afin de développer une approche centrée sur le séquençage exclusif de l'exome**
- **Exome = ensemble des parties codantes du génome**
- **Exome ne représentant qu'environ 1 % du génome mais contenant à lui seul 85 % des mutations mises en cause dans les maladies génétiques**

STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

*Identification d'une famille candidate ou de sujets
ayant un phénotype homogène*

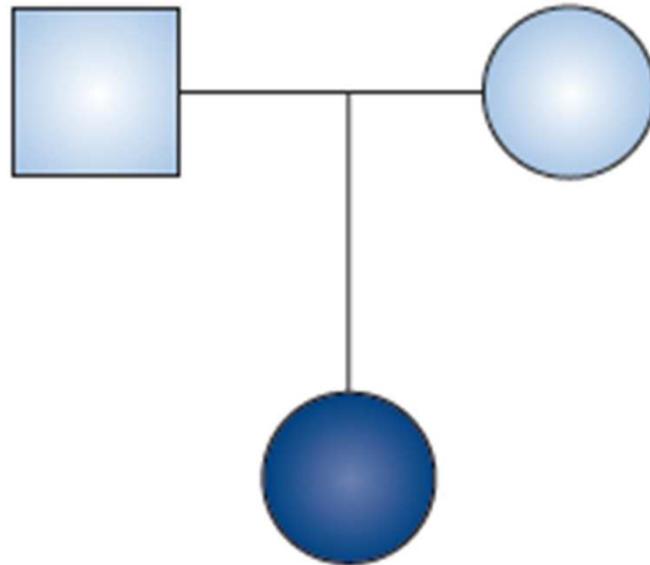
STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

1) Etude d'individus atteints issus de familles différents



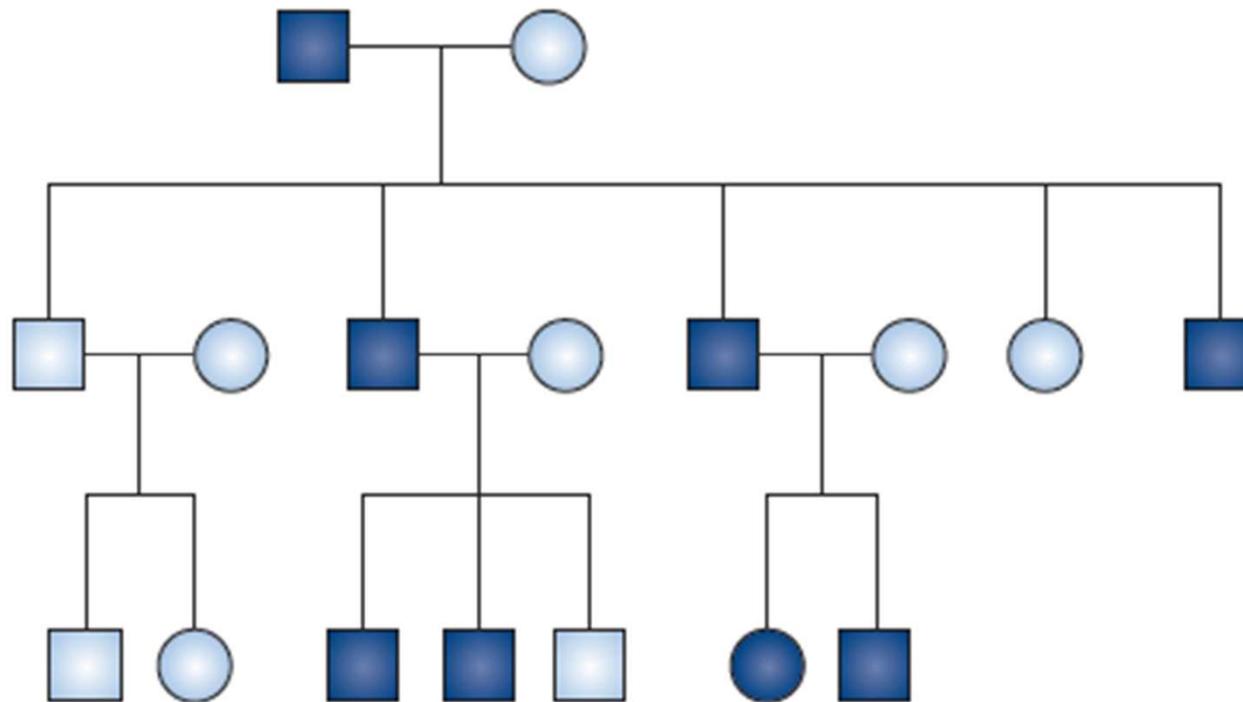
STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

2) Etude des trios parents-enfant pour identification de mutations de novo



STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

3) Etude d'individus atteints issus de mêmes familles (familles multiplex)



STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

*Identification d'une famille candidate ou de sujets
ayant un phénotype homogène*

STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

Identification d'une famille candidate ou de sujets ayant un phénotype homogène



Séquençage de l'exome (WES)

STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

Identification d'une famille candidate ou de sujets ayant un phénotype homogène



Séquençage de l'exome (WES)



Analyse bioinformatique afin de générer une liste de candidats

STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

Identification d'une famille candidate ou de sujets ayant un phénotype homogène



Séquençage de l'exome (WES)



Analyse bioinformatique afin de générer une liste de candidats



Confirmer l'absence de la mutation chez les sujets sains

STRATEGIES D'ANALYSES DE L'EXOME

Identification d'une famille candidate ou de sujets ayant un phénotype homogène



Séquençage de l'exome (WES)



Analyse bioinformatique afin de générer une liste de candidats



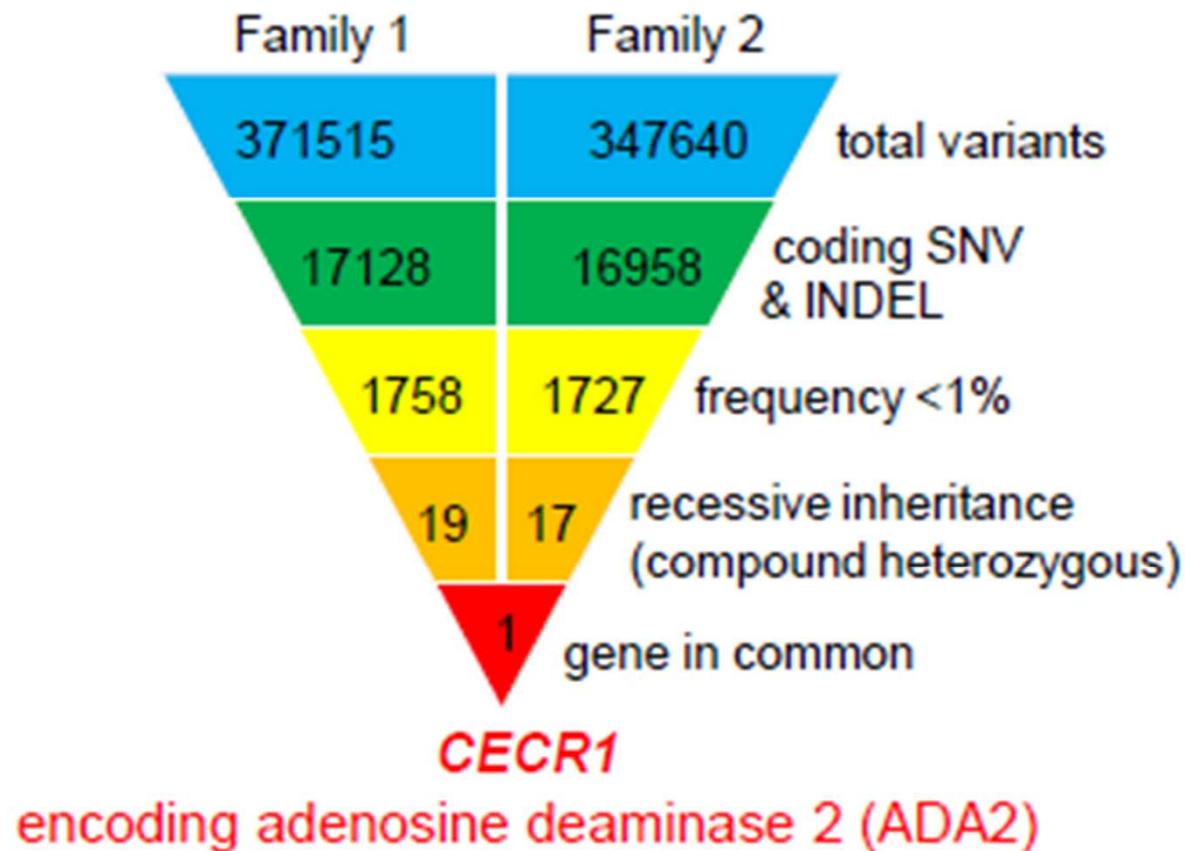
Confirmer l'absence de la mutation chez les sujets sains



Test fonctionnel de la mutation

PAN ET MUTATIONS *CECR1*/ADA2

Mutations in *CECR1* Cause Early-Onset Stroke



ETUDE FAMILYVASC

- **Etude non interventionnelle, multicentrique**
- **Collection biologique avec recueil de données cliniques et biologiques de famille multiplex de vascularites ou de formes pédiatriques**
- **Extraction d'ADN à partir de prélèvement de salive**
- **Etudes génétiques : Pr Thierry Bienvenu (Cochin)**